

C_{18} - UND C_{19} -STEROIDE IN PLASMA, HARN UND STUHL
BEI PSORIASIS VULGARIS
VOR UND NACH GABE VON DHEA-SULFAT

Claus Michael Bregenzer

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts-Frauenklinik Mainz
Abteilung für Experimentelle Endokrinologie
(Direktor: Prof. Dr. V. Friedberg)

C₁₈- UND C₁₉-STEROIDE IN PLASMA, HARN UND STUHL
BEI PSORIASIS VULGARIS
VOR UND NACH GABE VON DHEA-SULFAT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Claus Michael Bregenzer
aus Berlin

Mainz 1972

Fachbereichsdekan: Professor Dr. H. Langendorf
Referent: Professor Dr. Georg W. Oertel
Korreferent: Professor Dr. Volker Friedberg
Tag der mündlichen Prüfung: 6. Juni 1973

Gesamtherstellung:



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLECHEN 1
TELEFON 0 61 32 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Psoriasis vulgaris	1
1.2. Dehydroepiandrosteron, seine biochemische Funktion und sein Stoffwechsel	4
2. PROBLEMSTELLUNG	7
3. MATERIAL UND METHODIK	8
3.1. Verwendete Abkürzungen	8
3.2. Trivialnamen, chemische Bezeichnungen und Abkürzungen der in dieser Arbeit vorkommenden Steroide	8
3.3. Herkunft der Materialien	9
3.4. Untersuchungsmaterial	9
3.5. Bestimmung von C ₁₉ -Steroiden im Harn	10
3.5.1. Harngewinnung	10
3.6. Bestimmung von DHEA-Sulfokonjugat, Ätiocholanolon, Androsteron, Androstendion und Testosteron nach der Methode von TREIBER, RINDT und OERTEL (80)	10
3.6.1. Extraktion der Steroidkonjugate	10
3.6.2. Spaltung der Steroidkonjugate	10
3.6.3. Farbreaktionen mit DNPH (80)	10
3.6.4. Isolierung von DHEA, Ätiocholanolon, Androsteron, Androstendion und Testosteron mittels zweimaliger Dünnschichtchromatographie	10
3.6.5. Messung der Konzentration im Spektralphotometer (Beckman)	11
3.7. Bestimmung von C ₁₉ -Steroiden im Plasma	12
3.7.1. Blutgewinnung	12
3.8. Bestimmung von DHEA, Ätiocholanolon, Androsteron, Androstendion und Testosteron nach der Methode von TREIBER, RINDT und OERTEL (80)	12
3.8.1. Enteiweißung	12
3.8.2. Extraktion und Solvolyse der Steroidkonjugate	12
3.8.3. Entfernung der Lipide	12

	Seite
3.8.4. Quantitative Bestimmung von DHEA, Ätiocholanolon, Androsteron, Androstendion und Testosteron	12
3.9. Stuhl- und Harngewinnung nach Gabe von markiertem DHEA-Sulfat	13
3.9.1. Bestimmung der markierten C ₁₈ - und C ₁₉ -Steroide in der fäkalen Exkretion	13
3.9.2. Bestimmung der C ₁₈ - und C ₁₉ -Steroide im Harn	14
4. STATISTISCHE VERFAHREN	15
4.1. Mittelwert und Standardabweichung	15
4.2. Wilcoxon-Test	15
4.3. Statistische Beurteilung	15
5. ERGEBNISSE	16
6. DISKUSSION	27
7. ZUSAMMENFASSUNG	30
8. LITERATURVERZEICHNIS	31

1. EINLEITUNG

1.1. Psoriasis vulgaris

Bereits in der Antike war von Hippokrates und Celsus eine Krankheit, zwar unterschiedlich bezeichnet, aber mit gemeinsamen Merkmalen beschrieben worden. Durch Robert William wurden diese unterschiedlich benannten Krankheitsbilder am Ende des 18. Jahrhunderts aus einer Gruppe verwandter Dermatosen hervorgehoben (81). Erst in der Mitte des 19. Jahrhunderts vereinigte man diese beiden Krankheitserscheinungen, von denen jede typisch in ihrer Ausbreitungsform ist, in dem Begriff "Psoriasis vulgaris".

Die Psoriasis vulgaris, zu den erythemato-squamösen Dermatosen gehörend, ist charakterisiert durch eine scharf abgesetzte, erythematöse, gleichmäßig über die Hautoberfläche erhabene Papel. Diese findet sich in allen Fällen wieder und besitzt zwei spezifische Kennzeichen:

Das Kerzenfleckphänomen

Führt man mit einem Instrument in vorsichtigen Kratzstrichen über die Effloreszenz hin, so spritzen die Schuppen als kleinste, silberglänzende Lamellen von ihr ab. Den oben genannten Namen bekam dieser Effekt, da das Wegspritzen der Lamellen in gleicher Weise wie dies beim Wegschaben eines auf Samt erstarrten Stearintropfens geschieht.

Das Phänomen der punkt- oder tautropfenförmigen Blutung

Werden durch sorgfältiges Schaben die Schuppen weiter abgekratzt, so liegt schließlich eine glatte, feuchte und gerötete Fläche vor. Durch einen etwas kräftigeren Kratzstrich läßt sich nun von dieser ein dünnes, transparentes Häutchen ablösen, nach dessen Entfernung innerhalb dieses Bezirkes mehrere einzelstehende, punkt-, bzw. tautropfenförmige Blutungen auftreten.

Histologisch betrachtet drücken sich diese Phänomene in einer Parakeratose (= kernhaltige Schuppe), Akanthose (= Verlängerung der Epidermisäulen) und einer Papillomatose (= Ausdehnung der Papillarkörper bis fast zur Hornschicht) aus. Weiterhin findet man im Stratum papillare und reticulare ein perivasales Ödem und stark erweiterte Gefäße.

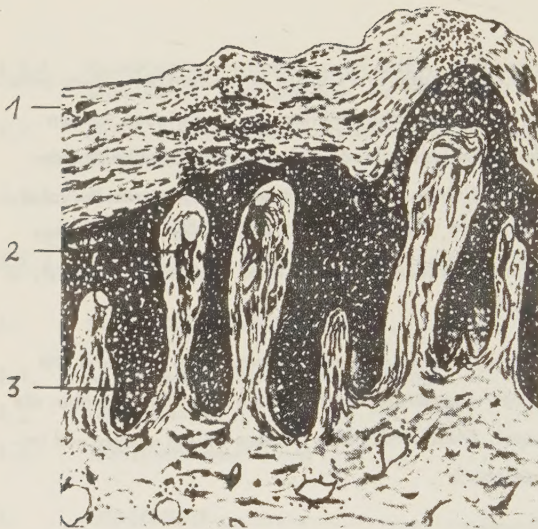


Abbildung 1. Epidermis und Korium bei Psoriasis vulgaris (72)

1 = Parakeratose, 2 = Akanthose und 3 = Papillomatose.

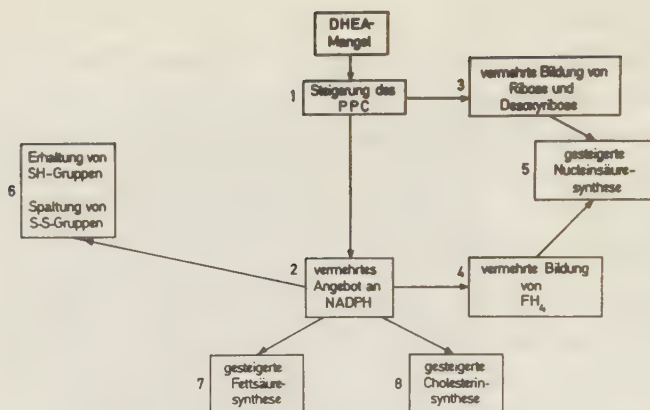
Im klinischen Erscheinungsbild weist die Psoriasis vulgaris, trotz des an sich einkörnigen Charakters der einzelnen Effloreszenzen große Variationen auf. Einerseits findet man den disseminierten Typ in Form zahlreicher, über den ganzen Körper zerstreuter Effloreszenzen, die von kleinen (Psoriasis guttata) zu größeren scheibenförmigen Herden (Psoriasis numularis) bis zu flächigen, oft sehr ausgedehnten Plaques (Psoriasis en Plaques) reichen. Andererseits beobachtet man oft aber auch nur ganz wenige Herde, manchmal sogar nur eine einzelne Plaque. Diese finden sich dann sehr häufig über den Ellenbogen, den Knien, dem Sacrum oder der Rima ani lokalisiert (73).

Die Ätiologie der Psoriasis vulgaris ist noch weitgehend unbekannt. Bestätigt haben sich lediglich die Erkenntnisse über die Erbllichkeit. Durch Serienuntersuchungen (26, 42, 71, 79) und unter Berücksichtigung des für genetische Interpretationen wichtigen Familien- und Zwillingsbefundes ergibt sich als Folgerung, daß wohl am ehesten anzunehmen ist, daß die genetische Grundlage eine multifaktorielle Vererbung mit Schwellenwerteffekt darstellt, der allerdings nicht allzu stark begrenzt ist. Es

ergibt sich vielmehr ein weiter Bereich, innerhalb dessen auch Umweltfaktoren die Manifestation beeinflussen können. Biochemische Stoffwechselstörungen, wie im Bereich der Mucopolysaccharide (8, 70, 77, 82), Lipide (12, 16, 24), Nukleinsäuren (19, 25, 68, 78), Kohlenhydrate (11, 21, 22, 52) und der Aminosäuren (15, 18, 74, 75) wurden durch viele Untersuchungen entdeckt und zur Diskussion gestellt. Allerdings erkannte man, daß sich innerhalb der Pathogenese der Psoriasis vulgaris diese Befunde nicht nach ihrer Wertigkeit in einer Reihenfolge einordnen lassen.

Die Ergebnisse über Störungen im Stoffwechsel der Kohlenhydrate und hier insbesondere des Pentosephosphatzyklus (PPC), ließen diesen in den Vordergrund des Interesses rücken. Nicht nur in der Epidermis (20, 66, 67), sondern auch hautfern in den Erythrozyten (28, 29, 34, 45) zeigten sich diese Stoffwechselstörungen. Im Hinblick auf die Ätiologie schlossen diese Erkenntnisse die Ansicht aus, daß es sich bei der Psoriasis vulgaris um eine nur auf die Haut beschränkte Krankheit handelt (7, 17, 35, 41). Es liegt vielmehr eine generalisierte Störung des gesamten Organismus vor (9, 30, 33, 36, 69, 83, 84). Die Bedeutung des PPC beruht unter anderem in der Bildung von NADPH der reduzierten Form des Nicotinamid-adenin-dinukleotid-phosphates (NADPH^+). Das NADPH stellt einerseits einen unentbehrlichen Wasserstoffdonator für viele reduktive Biosynthesen dar. Kommt es nun durch einen Mangel an DHEA zu einer Steigerung des PPC, so wird auf direktem Wege die Bildung von Ribose und Desoxyribose und damit auch die Nukleinsäuresynthese gesteigert. Das ebenfalls durch die Zunahme von PPC (Abb.2) vergrößerte Angebot an NADPH bewirkt auf der einen Seite eine vermehrte Fettsäuresynthese. Andererseits führt es zu vermehrter Cholesterinbildung und somit indirekt zu einem erhöhten Angebot an Pregnenolon, da der Abbau von Cholesterin zu Pregnenolon von NADPH abhängig ist. Desweiteren kommt es infolge einer gesteigerten Reduktion von Folsäure in Tetrahydrofolsäure zu einem Anstieg in der Bildung von Purinen und Pyrimidinen.

Zuletzt scheint es noch wichtig zu erwähnen, daß der Überschuß von NADPH im Gewebe sowohl zur Erhaltung der S-H-Gruppen verschiedener Enzyme, wie auch zur Spaltung disulfidischer Bindungen führt (32).



Stoffwechselfolgen des DHEA-Mangels

Abbildung 2. Stoffwechselfolgen des DHEA-Mangels.

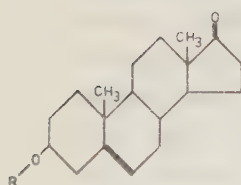
1.2. Dehydroepiandrosteron, seine biochemische Funktion und sein Stoffwechsel

Das Schlüsselenzym zum PPC ist die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH). Untersuchungen in vitro haben ergeben, daß dieses Enzym durch DHEA, einer Vorstufe der Androgene und der Oestrogene, gehemmt werden kann (5,44,47,48,62,64). Gerade wegen dieser neuen Erkenntnisse über die Bedeutung des DHEA's als Regulatur der G-6-PDH soll im folgenden näher auf dieses C₁₉-Steroid eingegangen werden.

Mengenmäßig stellt DHEA das wichtigste Steroid im menschlichen Blut dar. Durch die tägliche Produktionsrate, welche zwischen 10 und 40 mg (43) schwankt, wird im Plasma gesunder Männer bzw. Frauen eine Konzentration von 250, bzw. 150 u/100 ml DHEA erreicht (1). Im menschlichen Blut liegt DHEA fast ausschließlich als Sulfo-konjugat vor (2,54). An der Gesamtmenge des zirkulierenden DHEA's ist das freie Steroid höchstens mit 1 % (10,39), das DHEA-glucuronosid nicht mehr als mit 0,5 % beteiligt (Abb. 3).

Untersuchungen in letzter Zeit haben ergeben, daß das aus der Nebennierenrinde sezernierte, sulfokonjugierte DHEA eine lipophile Verbindung darstellt. Dieses sulfo-konjugierte DHEA wurde als ein Steroidester der Sulfatidsäure (= DHEA-sulfatid) identifiziert (55). Nach Untersuchungen von OERTEL stellt diese Verbindung die

eigentlich biologische aktive Form des Steroids dar (54). Im menschlichen Blut scheint es offenbar an Protein der Albuminfraktion gebunden zu sein (61). Oral oder parenteral aufgenommenes DHEA-sulfat wird in vitro rasch in DHEA-sulfatid umgewandelt.



30-Hydroxy-5-androsten-17-on

Freies DHEA:

R= -H

Sulfat:

R= -SO₃⁻

Sulfatid:

R= $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-O-CO-R}_1 \\ | \\ \text{CH-O-CO-R}_2 \end{array}$

Glucuronosid:

R= -CH₂-(CHOH)₄-COO⁻

Dehydroepiandrosteron und seine Konjugate

Abbildung 3. DHEA und seine Konjugate

Der Stoffwechsel sulfokonjugierten DHEA's erfolgt vornehmlich auf direktem Weg, d.h. ohne vorhergehende Spaltung des Konjugats. In qualitativer Hinsicht entspricht dieser Metabolismus dem des freien Steroids und dem des DHEA-glucuronosids. Es erscheinen somit überall die gleichen Stoffwechselprodukte (14,37,60). Zunächst erfolgt im Verlauf der zugrundeliegenden Reaktionen eine Dehydrierung im Ring A zur Oxydationsstufe des Androstendions, dessen Sulfokonjugat die Struktur eines 3,5 - Dienolesters besitzt. Androstendion und Testosteron, die einem durch die 17β-Hydroxysteroid-dehydrogenase gesteuerten Redoxgleichgewicht unterliegen, sind auch als Vorstufen in der Biosynthese der Oestrogene bekannt (51). Die wichtigsten Metaboliten (Abb. 4) des DHEA's, die sowohl mit dem Harn als auch durch die Haut über den Schweiß ausgeschieden werden, sind die 17-Ketosteroide Androsteron und Ätiocholanolon.

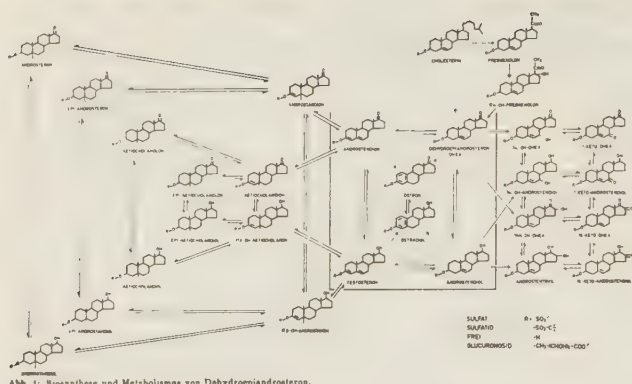


Abbildung 4. Biosynthese und Metabolismus von DHEA

Die mögliche Bildung von Androgenen und Oestrogenen aus DHEA-sulfat, bzw. aus DHEA-sulfatid ist experimentell gesichert und gilt als erwiesen (6,51,59,76). Durch eine partielle Umwandlung in Androstendion läßt sich sicherlich die geringfügige androgene Wirksamkeit des freien DHEA's erklären. Die allgemeine Ansicht, daß die Konjugation von Steroiden oder die ihrer Metaboliten nur der Elimination dient, machte der Erkenntnis Platz, daß Sulfokonjugate bestimmter Steroide auch einen spezifischen Einfluß auf Enzymsysteme ausüben. So konnte gerade die Wirkung des freien und auch des sulfokonjugierten DHEA's als Hemmer der G-6-PDH, dem Schlüsselenzym des PPC, durch viele Autoren festgestellt werden (44,49,50), (61,62,64). Hieraus ergibt sich für DHEA, bzw. sein Sulfatid, daß es nicht nur eine wichtige Vorstufe in der Bildung von Androgenen und Oestrogenen darstellt, sondern auch eine bedeutende Regulatorfunktion für die G-6-PDH besitzt.

2. PROBLEMSTELLUNG

Nachdem die Erkenntnisse von MALINA, SONKA und GREGOROVA (46), daß nämlich bei Psoriatikern eine DHEA-Verminderung im Harn vorliege (bei 33 % fehlte die Ausscheidung im Urin von DHEA vollständig), von anderen Autoren, welche regelmäßige DHEA im Urin bei Psoriatikern gefunden hatten, jedoch einen Zusammenhang zwischen DHEA und einer Aktivierung des Pentosephosphatzyklus in Frage stellten, widerlegt wurden, gingen OERTEL und HOFFMANN (27,31,63) erneut diesem Problem nach.

Sie untersuchten die Zusammenhänge zwischen dem Plasmaspiegel des vornehmlich sulfokonjugierten DHEA's und der Aktivität von G-6-PDH (E.C. 1.1.1.49; G-6-PDH) in Erythrozyten bei Kranken mit Psoriasis vulgaris. Hier zeigte sich deutlich, daß der Gehalt an DHEA im Plasma signifikant niedriger war als bei den mituntersuchten Probanden (31). Auch trat bei diesen ein deutlicher Geschlechtsunterschied gegenüber den Psoriatikern auf (34). Gleichzeitig fand man eine "statistisch auffällige" Korrelation zwischen dem Logarithmus des DHEA's im Plasma und der G-6-PDH-Aktivität in den Erythrozyten von Psoriatikern. Hier ergab sich, daß jeweils niedrige Steroidspiegel hohen G-6-PDH-Werten entsprachen. Weitere Untersuchungen zeigten, nachdem man versuchte, den Mangel an DHEA bzw. seine Sulfokonjugate bei Psoriatikern durch Zufuhr von DHEA auszugleichen (63), daß im Gegensatz zu den mitbehandelten Probanden, bei den Psoriatikern ein Anstieg der DHEA-Konzentration im Plasma und eine Verminderung der G-6-PDH-Aktivität in den Erythrozyten statistisch nicht erfaßbar war. Die bereits oben erwähnte Untersuchung von MALINA, SONKA und GREGOROVA (46) ergab zwar bei Psoriatikern eine verminderte DHEA-Ausscheidung im Harn, jedoch brachten diese Befunde keinen eindeutigen Hinweis auf einen veränderten DHEA-Metabolismus bei Kranken mit Psoriasis vulgaris. In Fortsetzung dieser Untersuchungen befaßt sich vorliegende Arbeit mit dem Stoffwechsel des für die Dauer von 4 Wochen täglich oral applizierten DHEA-sulfats bei Psoriatikern und gesunden Kontrollpersonen. Somit stellten sich folgende Fragen:

- 2.1. Welche Veränderungen ergeben sich bei Psoriatikern und Kontrollpersonen im DHEA-Gehalt des Plasmas bzw. des Harns nach täglicher Gabe von 20 mg DHEA-sulfat per os für die Dauer von 4 Wochen?
- 2.2. Welche Veränderungen zeigen sich bei Psoriatikern und Kontrollpersonen im Metabolismus des zugeführten DHEA-sulfats unter besonderer Berücksichtigung von Androsteron, Ätiocholanolon, Androstendion und Testosteron?

- 2.3. Wie hoch ist die Ausscheidung von C_{18} - und C_{19} -Steroiden in Stuhl und Harn nach einmaliger Gabe von 20 mg $7-^3H$ -DHEA- ^{35}S -sulfat per os?
- 2.4. Wie verhält sich der Stoffwechsel von $7-^3H$ -DHEA- ^{35}S -sulfat im Hinblick auf freie und konjugierte, einfache und doppeltmarkierte C_{18} - und C_{19} -Steroide im Stuhl und Harn?

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. Verwendete Abkürzungen

Abs.	Absorption
Abs. 362 korr.	korrigierte Absorption bei der Wellenlänge von 362 nm
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
Gluc-6-P	Glucose-6-Phosphat
G-6-PDH	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
NAD^+	Nicotinamid-adenin-dinucleotid
$NADP^+$	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
$NADH^+$, $NADPH^+$	reduzierte Form von NAD^+ , $NADP^+$
Psor. vulg.	Psoriasis vulgaris
PPC	Pentosephosphat-Cyklus

3.2. Trivialnamen, chemische Bezeichnungen und Abkürzungen der in dieser Arbeit vorkommenden Steroide

Ätiocholanolon	3 -Hydroxy-5 β -androstan-17-on	ÄTIO
Androstandiol	5 -Androstan-3 , 17 β -diol	ANDIOL
Androstendiol	5-Androsten-3 β , 17 β -diol	ADIOL
Androstendion	4-Androsten-3, 17-dion	ADION
Androsteron	3 -Hydroxy-5 -androstan-17-on	ANDRO
Androstentriol	5-Androsten-3 β , 16 , 17 β -triol	ATRIOL
Dehydroepi-androsteron	3 β -Hydroxy-5-androsten-17-on	DHEA
Östradiol	1,3,5 (10)-Östratrien-3, 17 β -diol	E ₂
Östriol	1,3,5 (10)-Östratrien-3, 16 , 17 β -triol	E ₃

Östron	3-Hydroxy-1,3,5 (10)-Östratrien-17-on	E ₁
Pregnenolon	3ß-Hydroxy-5-pregnen-20-on	PRE
Testosteron	17ß-Hydroxy-4-androsten-3-on	TESTO

3.3. Herkunft der Materialien

Das Dehydroepiandrosteron-sulfat lieferte die Firma Deutsche Hoffmann - La Roche AG, Grenzach/Baden. Alle übrigen Chemikalien stammen von der Firma Merck AG, Darmstadt.

3.4. Untersuchungsmaterial

Insgesamt wurden 12 Psoriatiker (6 Männer im Alter von 17 bis 78 Jahren und 6 Frauen im Alter von 22 bis 71 Jahren) unmittelbar nach ihrer stationären Aufnahme zur Untersuchung herangezogen. Es handelte sich ausschließlich um Kranke im floriden Stadium der Psoriasis nummularis bzw. geographica.

Eine Vergleichsgruppe umfaßte 10 stoffwechselgesunde Probanden (5 Männer und 5 Frauen). Das Alter entsprach dem der Patienten. Vor und nach 4-wöchiger Gabe von 20 mg DHEA-sulfat per os und pro die wurden im 24^h-Harn und im Plasma die C₁₉-Steroide: DHEA, Androsteron, Ätiocholanolon, Androstendion und Testosteron quantitativ bestimmt.

Im 24^h-Harn und im entnommenen Plasma der entsprechend behandelten Normalpersonen analysierte man dagegen nur DHEA, sowie seine wichtigsten Metaboliten Androsteron und Ätiocholanolon.

Weiterhin injizierte man einem 21-jährigen Mann im floriden Stadium der Psoriasis nummularis im Anschluß an eine 4-wöchige Behandlung mit täglich 20 mg DHEA-sulfat einmalig 20 mg 7-³H-DHEA-³⁵S-sulfat mit 27 850 000 lpm ³H und 1 665 000 lpm ³⁵S (³H/³⁵S = 16,7). Danach wurden der 48^h-Stuhl und der 48^h-Harn gesammelt und auf freie wie konjugierte, einfach- und doppelmarkierte C₁₈- und C₁₉-Steroide untersucht.

3.5. Bestimmung von C₁₉-Steroiden im Harn

3.5.1. Harngewinnung

Am Tage vor Beginn der Behandlung mit DHEA-sulfat (20 mg/die et per os) und am letzten Tag der 4-wöchigen Behandlung wurde der 24^h-Harn der Patienten und Probanden gesammelt und bis zu seiner Verarbeitung bei -25 °C eingefroren.

3.6. Bestimmung von DHEA-Sulfokonjugat, Ätiocholanolon, Androsteron, Androstendion und Testosteron nach der Methode von TREIBER, RINDT und OERTEL (80)

3.6.1. Extraktion der Steroidkonjugate

10 ml Harn wurden mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Nach Extraktion der Steroide mit Äthylacetat wurde die Lösung mit konz. Ammoniak (25 %) neutralisiert und eingedampft.

3.6.2. Spaltung der Steroidkonjugate

In 30 ml Perchlorsäure-Äther (1 : 100, v/v) wurde der Trockenrückstand aufgenommen und die Lösung 24 Stunden bei 37 °C inkubiert. Anschließend extrahierte man die Ätherphase mit Wasser und entfernte die phenolischen Steroide mit 20 ml 1 N - NaOH. Die Ätherlösung mit den neutralen Steroiden wurde sodann mit Wasser neutral gewaschen und eingedampft.

3.6.3. Farbreaktionen mit DNPH (80)

Der Rückstand wurde mit 0,1 ml 0,2 % 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNPH) in Äthylacetat aufgenommen und bei 37 °C zur völligen Trockne eingedampft. Dann versetzte man die Proben mit 1,0 ml 0,03 % Trichloressigsäure in absolutem Benzol, inkubierte 30 min. bei 37 °C und dampfte zur Trockne ein.

3.6.4. Isolierung von DHEA, Ätiocholanolon, Androsteron, Androstendion und Testosteron mittels zweimaliger Dünnschichtchromatographie.

Der in 0,2 ml Chloroform gelöste Trockenrückstand wurde strichförmig auf eine 0,3 mm dicke Dünnschicht aus aktiviertem Kieselgel G überführt, daneben eine sichtbare Menge der entsprechenden Standardderivate. Die Platte wurde im Lösungsmittelsystem Chloroform-Dioxan (94 : 6, v/v) aufsteigend entwickelt. Entsprechend ihrer Löslichkeit in diesem Fließmittel trennten sich die Steroidderivate in folgender

Reihenfolge von oben nach unten auf: Androstendion, Androsteron, Ätiocholanolon zusammen mit Testosteron und Dehydroepiandrosteron. Die den Standardderivaten entsprechenden Zonen wurden mit Methylenchlorid-Methanol (9:1, v/v) eluiert (58) und die Eluate eingedampft. Der Trockenrückstand des gewonnenen Ätiocholanolon-DNPH-Testosteron-DNPH-Gemisches, sowie des Androstendion-DNPH's wurde in 0,2 ml Chloroform gelöst und darauf strichförmig auf eine 0,2 mm dicke Dünnschicht aus aktiviertem Polyamid aufgetragen. Als Lösungsmittelsystem benutzte man Trichloräthylen-Methanol (2:8, v/v), welches die Trennung von Ätiocholanolon-DNPH und Testosteron-DNPH erlaubt und eine zusätzliche Reinigung von Androstendion-DNPH herbeiführt. Die den Standardwerten entsprechenden Zonen wurden wieder mit Methylenchlorid-Methanol (9:1, v/v) eluiert und eingedampft. Die schon bei der ersten Dünnschichtchromatographie isolierten Steroide DHEA und Androsteron wurden ebenfalls in 0,2 ml Chloroform gelöst und strichförmig auf eine 0,3 mm dicke Dünnschicht aus aktiviertem Kieselgel G überführt. Als Lösungsmittelsystem für die Chromatographie verwendete man diesmal Tetrachlorkohlenstoff-Chloroform (1:4, v/v). Dieser Schritt diente der weiteren Reinigung besagter Steroid-derivate. Nach Elution mit Methylenchlorid-Methanol (9:1, v/v) wurden die Proben wieder eingedampft.

3.6.5. Messung der Konzentration im Spektralphotometer (Beckman)

Der Rückstand wurde in 0,3 ml Chloroform gelöst und im Bereich von 450 bis 300 nm im Beckman DK -2 Spektralphotometer photometriert. Bei Dehydroepiandrosteron, Ätiocholanolon und Androsteron wurden zwecks Eliminierung der unspezifischen Absorption die maximale Absorption bei 362 nm von Probe und Standard gemäß nachstehender Formel korrigiert und der Gehalt der Probe an DHEA durch Vergleich der Werte von Standard und Probe ermittelt.

$$\text{Abs.}_{362 \text{ korr.}} = 2 \times \text{Abs.}_{362} - (\text{Abs.}_{337} + \text{Abs.}_{397})$$

Für Testosteron gilt folgende Formel:

$$\text{Abs.}_{382 \text{ korr.}} = 2 \times \text{Abs.}_{382} - (\text{Abs.}_{347} + \text{Abs.}_{417})$$

Für Androstendion dagegen:

$$\text{Abs.}_{372 \text{ korr.}} = 2 \times \text{Abs.}_{372} - (\text{Abs.}_{337} + \text{Abs.}_{407})$$

3.7. Bestimmung von C_{19} -Steroiden im Plasma

3.7.1. Blutgewinnung

Die Entnahme des Blutes geschah morgens unter Standardbedingungen (gleiche Zeit, nüchtern und in Ruhelage). Das abzentrifugierte Plasma wurde bis zu seiner Weiterverarbeitung bei -25°C eingefroren.

3.8. Bestimmung von DHEA, Ätiocholanolon, Androsteron, Androstendion und Testosteron nach der Methode von TREIBER, RINDT und OERTEL (80)

3.8.1. Enteiweißung

Etwa 10 ml Plasma wurden mit 6 Vol. Äthanol-Aceton (1:1, v/v) 30 min. bei 37°C inkubiert und anschließend zentrifugiert. Die flüssige Phase wurde vom ausgefällten Eiweiß getrennt und eingedampft.

3.8.2. Extraktion und Solvolyse der Steroidkonjugate

Die Extraktion und Solvolyse der Steroidkonjugate geschah in zuvor geschilderter Weise (Seite 10, 3.6.1. und 3.6.2.).

3.8.3. Entfernung der Lipide

Nach Zusatz einer Spatelspitze Kieselgel suspendierte man den Trockenrückstand in 15 ml Methanol - Wasser (7:3, v/v) und kühlte 6 Stunden bei -25°C . Anschließend wurde die Suspension zentrifugiert, vom Niederschlag dekantiert und das Methanol verdampft. Nach Zugabe eines Tropfens Eisessig zur wässrigen Lösung wurde mit 2×1 Vol. Äthylacetat extrahiert, der Extrakt mit Wasser neutral gewaschen und eingedampft.

3.8.4. Quantitative Bestimmung von DHEA, Ätiocholanolon, Androsteron, Androstendion und Testosteron

Die im Trockenrückstand befindlichen Steroide wurden mit DNPH (Seite 10, 3.6.3.) umgesetzt, zweimal der Dünnschichtchromatographie unterworfen (Seite 10, 3.6.4.) und schließlich durch Photometrie quantitativ erfaßt (Seite 11, 3.6.5.).

3.9. Stuhl und Harngewinnung nach Gabe von markiertem DHEA-sulfat

Im Anschluß an eine 4-wöchige Behandlung mit täglich 20 mg DHEA-sulfat erhielt ein 21-jähriger Psoriatiker eine einmalige Gabe von 20 mg ($7 - {}^3\text{H}$) 3β -Hydroxy-5-androsten-17-on- $({}^{35}\text{S})$ sulfat per os mit 27 850 000 lpm ${}^3\text{H}$ und 1 665 000 lpm ${}^{35}\text{S}$ (${}^3\text{H}/{}^{35}\text{S} = 16,7$). Der anschließend über 48 Stunden gesammelte Stuhl betrug 121 Gramm und der 48^h-Harn 1 260 ml, wobei in den ersten 24 Stunden 550 ml, in den zweiten 24 Stunden 710 ml ausgeschieden wurden. Sowohl Stuhl wie Harn wurden auf freie und konjugierte, einfach- und doppeltmarkierte C_{18} - und C_{19} -Steroide untersucht.

3.9.1. Bestimmung der markierten C_{18} - und C_{19} -Steroide in der fäkalen Exkretion

Die vorhandene Stuhlmenge wurde in 5 Vol. Aceton (v/w) homogenisiert, die Suspension zentrifugiert und der so gewonnene Rückstand mit 5 Vol. Äthanol extrahiert. Darauf wurde der Rückstand der vereinigten und zur Trockne eingedampften Extrakte in 15 Vol. Äthanol aufgenommen und vom Ungelösten abzentrifugiert. Die im Überstand vorhandenen freien Steroide und Steroidkonjugate unterzog man einer Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel in Chloroform/Methanol/Ammoniak 10:10:0,2 (v/v). Die einzelnen Fraktionen der freien Steroide ($R_F = 0,85 - 0,95$), der Steroidmonosulfate ($R_F = 0,30 - 0,60$), der Steroiddisulfate ($R_F = 0,15 - 0,30$) und der Steroidglucuronide ($R_F = 0,00 - 0,15$) wurden eluiert und sofern erforderlich einer Hydrolyse mit Glusulase (Serva Feinbiochemica, Heidelberg) unterworfen. Die weitere Aufarbeitung geschah nach der zuvor geschilderten Vorschrift. Freie und freigesetzte Steroide wurden durch zweimalige Dünnschichtchromatographie in den entsprechenden Lösungsmittelsystemen aufgetrennt. Die phenolischen Steroide (Gesamtöstrogene) wurden aus den jeweiligen Solvolysen oder Hydrolysaten mit 1 N Natronlauge entfernt. Die Extrakte wurden anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Zur weiteren Reinigung säuerte man die vereinigten alkalischen Auszüge mit 1 N Salzsäure an, brachte sie mit festem Natriumbicarbonat auf pH 8,5 und extrahierte sodann mit Äther. Die Ätherextrakte wurden zur Trockne eingedampft. Die in den entsprechenden Rückständen enthaltenen Oxosteroide wurden in 2,4-Dinitriphenylhydrazonen, Hydroxysteroiden und Östrogenen in Acetate überführt und die Derivate dann in entsprechenden Lösungsmittelsystemen chromatographiert.

3.9.2. Bestimmung der markierten C_{18} - und C_{19} -Steroide im Harn

Nach der Extraktion der freien Steroide mittels 3×2 Vol. Chloroform gewann man die Steroidkonjugate durch Extraktion des 3 % (w/v) Ammonium-sulfat behandelten praeextrahierten Harns mit 2×2 Vol. Äther/Äthanol 3:1 (v/v). Die einzelnen Schritte zur Auftrennung der Steroidkonjugate in Monosulfate, Disulfate und Glucuronide erfolgten nach den bereits erwähnten Methoden (s.o.). Auch die weitere Aufarbeitung d.h. Hydrolyse der Konjugate und die Isolierung der einzelnen Steroide wurde in der bereits erwähnten Weise ausgeführt. Die mehrfache Dünnschichtchromatographie der Derivate in unterschiedlichen Systemen bis zu konstanter spezifischer ^3H Aktivität ermöglichte eine eindeutige Identifizierung der verschiedenen C_{18} - und C_{19} -Steroide. Die 2,4 - Dinitrophenylhydrazone wurden hierbei durch direkte Densitometrie auf Dünnschichtchromatogrammen im Schoeffel - Spektraldensitometer S D 3000 (Schoeffel In Str. Corp., Westwood NJ, USA) quantitativ erfaßt; die Acetate dagegen spektrometrisch mittels einer Mikromodifikation der OERTEL - Eik - Nes - Reaktion (10) bzw. der Hydroxamat - Reaktion (39) quantitativ ausgewertet. Mit Hilfe des Dünnschichtscanner LB 2720 (Labor Prof. Berthold, Wildbad) ließen sich markierte Verbindungen lokalisieren, während Simultanmessung von ^3H und ^{35}S im Packard Tricarb Spektrometer Mod. 3310 durchgeführt wurde unter Verwendung von 0,4 % Omnifluor (New England Nuclear Chemicals GmbH, Dreieichenhain) in Toluol/Methanol (200:1, v/v).

4. STATISTISCHE VERFAHREN

4.1. Mittelwert und Standardabweichung

Mittelwert ($\bar{X}$) und Standardabweichung (S) wurden aus den erhaltenen Meßwerten mittels nachstehender Formeln berechnet (40) und in Tabellen aufgeführt.

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i \quad S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Aus den Meßwerten vor (X_{i1}) und nach Behandlung der i -ten Personen wurden für die Psoriatiker und Kontrollpersonen die Differenzen ($d_i = X_{i2} - X_{i1}$) gebildet. Für diese Differenzen berechnete man ebenfalls den Mittelwert und die Standardabweichungen.

4.2. Wilcoxon-Test

Zur Prüfung auf Unterschiede wurde der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben herangezogen. Hierbei wurden die Meßwerte unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit der Größe nach geordnet und jedem Meßwert seine Rangzahl zugeteilt. Anschließend wurde für jede Gruppe die Summe der Rangzahlen gebildet und mit den kritischen Werten in den Geigy-Tabellen verglichen (13).

4.3. Statistische Beurteilung

Erreicht oder übersteigt der berechnete Prüfwert den für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % tabellierten Grenzwert, so gilt der Unterschied als "statistisch signifikant" ($P \leq 1\%$). Ist der Prüfwert kleiner als der für 1 % tabellierte, aber gleich oder größer als der für 5 % tabellierte Grenzwert, so gilt der Unterschied als statistisch auffällig ($1 < p \leq 5\%$).

5. ERGEBNISSE

Die statistische Auswertung der Einzelergebnisse (Einzelwerte s. Tab. 10 und 11), die man bei der Bestimmung der C_{19} -Steroide vor und nach Behandlung mit DHEA-sulfat in Plasma und Harn erhielt, ist in den Tabellen 1 bis 6 zusammengefaßt. Während Tabelle 1 Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert der Plasmasteroide zeigt, findet man in Tabelle 2 die entsprechenden Angaben über die Ausscheidung dieser Steroide mit dem Harn. In den Tabellen 3 und 4 ist die dazugehörige statistische Beurteilung aufgeführt. Die statistischen Meßzahlen der Steroidzunahme in Plasma und Harn unter der Behandlung mit DHEA-sulfat und ihre statistische Beurteilung sind schließlich den Tabellen 5 und 6 zu entnehmen. Zur Verdeutlichung wurden diese Ergebnisse zusätzlich in Form von Strichdiagrammen dargestellt (Abbildungen 5 und 6).

Die Ausscheidung von C_{18} - und C_{19} -Steroiden in Stuhl und Harn nach Zugabe von 3H -markiertem DHEA-sulfat findet man in den Tabellen 7 bis 9. Aus Tabelle 7 ist die Verteilung der im 48-Stunden-Stuhl und 48-Stunden-Harn ausgeschiedenen 3H -Aktivität auf die Fraktionen freier und konjugierter Steroide ersichtlich. Tabelle 8 gibt die spezifische 3H -Aktivität einzelner, aus Harnfraktionen isolierter Steroide im Verlauf ihrer zusätzlichen chromatographischen Reinigung wieder. Die Zusammensetzung der aus Stuhl und Harn gewonnenen Steroidfraktionen kann aus Tabelle 9 entnommen werden.

Steroid	Unters.- gruppe	Behand- lung	Mittel- wert X	Standard- abweichg. S	Min.- wert	Max.- wert
Dehydroepi- androsteron	P	vor	20,79	13,15	8,3	54,3
		nach	25,12	14,82	6,4	49,9
	K	vor	79,45	32,43	39,4	124,8
		nach	109,67	31,09	72,1	150,6
Androsteron	P	vor	11,67	5,57	5,4	26,4
		nach	14,59	9,98	5,4	38,2
	K	vor	31,51	6,91	22,4	40,2
		nach	60,61	5,92	53,2	71,8
Ätiocho- lanolon	P	vor	3,97	1,94	1,4	7,2
		nach	5,37	2,92	2,9	11,2
	K	vor	2,97	0,67	1,7	4,1
		nach	4,82	0,92	4,0	6,8
Andro- stendion	P	vor	0,30	0,12	0,12	0,52
		nach	0,34	0,11	0,17	0,50
	K	vor	---	---	---	---
		nach	---	---	---	---
Testosteron	P	vor	0,48	0,38	0,09	1,24
		nach	0,53	0,39	0,12	1,30
	K	vor	---	---	---	---
		nach	---	---	---	---

Tabelle 1. Statistische Meßzahlen: Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert der C₁₉-Steroide im Plasma (ug/100 ml) von Psoriatikern (P) und Kontrollpersonen (K) vor und nach Behandlung mit 20 mg DHEA-sulfat pro Tag.

Steroid	Unters.- gruppe	Behand- lung	Mittel- wert X	Standard- abweichg. S	Min.- wert	Max.- wert
Dehydroepi- androsteron	P	vor	0,106	0,113	0,018	0,373
		nach	0,278	0,345	0,025	1,309
	K	vor	1,505	0,317	1,060	2,040
		nach	2,261	0,383	1,740	2,680
Androsteron	P	vor	0,646	0,763	0,133	2,884
		nach	1,010	0,507	0,581	2,030
	K	vor	2,362	0,481	1,940	3,460
		nach	3,659	0,598	2,720	4,500
Ätiocho- lanolon	P	vor	0,373	0,408	0,040	1,515
		nach	0,839	0,497	0,193	1,794
	K	vor	2,570	0,398	1,830	3,140
		nach	3,675	0,541	2,710	4,460
Andro- stendion	P	vor	0,155	0,221	0,023	0,831
		nach	0,215	0,188	0,028	0,678
	K	vor	---	---	---	---
		nach	---	---	---	---
Testosteron	P	vor	0,008	0,005	0,000	0,018
		nach	0,013	0,013	0,000	0,048
	K	vor	---	---	---	---
		nach	---	---	---	---

Tabelle 2. Statistische Meßzahlen: Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert der C₁₉-Steroide im Harn (mg/24^h-Urin) von Psoriatikern (P) und Kontrollpersonen (K) vor und nach Behandlung mit 20 mg DHEA-sulfat pro Tag.

Steroid	Kollektiv	Fallzahl	Summe der Rangzahlen	Signifikanz
Dehydroepi- androsteron	P	12	172	$p \leq 1\%$
	K	8	38	
Androsteron	P	12	172	$p \leq 1\%$
	K	8	38	
Ätiocho= lanolon	P	12	111	$p > 5\%$
	K	8	99	

Tabelle 3. Statistische Beurteilung der C₁₉-Steroide im Plasma von Psoriatikern (P) und Kontrollpersonen (K) vor Behandlungsbeginn.

Steroid	Kollektiv	Fallzahl	Summe der Rangzahlen	Signifikanz
Dehydroepi- androsteron	P	12	174	$p \leq 1\%$
	K	8	36	
Androsteron	P	12	167	$p \leq 1\%$
	K	8	43	
Ätiocho= lanolon	P	12	174	$p \leq 1\%$
	K	8	36	

Tabelle 4. Statistische Beurteilung der C₁₉-Steroide im Harn von Psoriatikern (P) und Kontrollpersonen (K) vor Behandlungsbeginn.

Steroid	Unters-Gruppe	Mittelwert ^a $\bar{d}_i$	Standardabw. s	Min-Wert	Max-Wert	Signifikanz
Dehydroepiandrosteron	P	4,333	$\pm 1,251$	-11,8	28,1	$p \leq 1\%$
	K	30,225	$\pm 7,612$	16,6	38,0	
Androsteron	P	2,925	$\pm 0,546$	- 4,8	11,9	$p \leq 1\%$
	K	29,100	$\pm 5,378$	23,7	37,0	
Ätiocho=lanolon	P	1,400	$\pm 0,165$	- 0,5	4,4	$p > 5\%$
	K	1,850	$\pm 0,593$	0,8	2,7	

^a $d_i = x_{i2} - x_{i1}$ x_{i1} = Meßwert der i-ten Person vor Behandlung
 x_{i2} = Meßwert der i-ten Person nach Behandlung

Tabelle 5. Statistische Meßzahlen: Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert der Zunahme von C₁₉-Steroiden im Plasma ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) von Psoriatikern (P) und Kontrollpersonen (K) nach Behandlung mit 20 mg DHEA-sulfat tgl. und ihre statistische Beurteilung.

Steroid	Unters-Gruppe	Mittelwert ^a $\bar{d}_i$	Standardabw. s	Min-Wert	Max-Wert	Signifikanz
Dehydroepiandrosteron	P	0,173	$\pm 0,268$	-0,06	0,94	$p > 5\%$
	K	0,756	$\pm 0,277$	0,23	1,16	
Androsteron	P	0,360	$\pm 0,645$	-0,85	1,38	$p > 5\%$
	K	1,257	$\pm 0,398$	0,75	1,80	
Ätiocho=lanolon	P	0,466	$\pm 0,474$	-0,31	1,12	$p > 5\%$
	K	1,105	$\pm 0,202$	0,88	1,43	

^a $d_i = x_{i2} - x_{i1}$ x_{i1} = Meßwert der i-ten Person vor Behandlung
 x_{i2} = Meßwert der i-ten Person nach Behandlung

Tabelle 6. Statistische Meßzahlen: Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert der Zunahme der C₁₉-Steroid-Ausscheidung im Harn (mg/24^h-Urin) von Psoriatikern (P) und Kontrollpersonen (K) nach Behandlung mit 20 mg DHEA-sulfat pro Tag und ihre statistische Beurteilung.

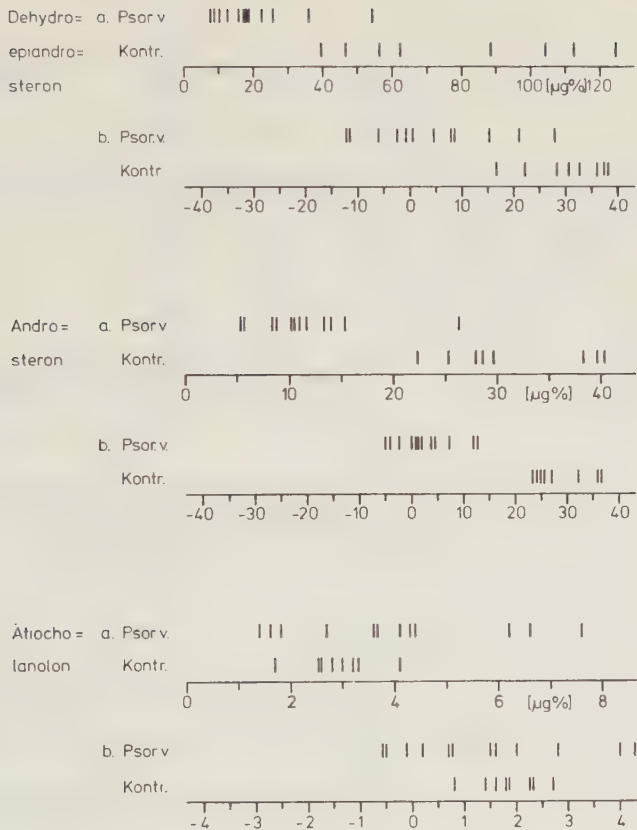


Abbildung 5. Graphische Darstellung (Strichdiagramm) der C_{19} -Steroide im Plasma (a) von Psoriatikern und Kontrollpersonen, sowie der Differenz vor und nach Gabe von DHEA-sulfat (b). Alle Angaben erfolgen in $\mu\text{g}/100 \text{ ml Plasma}$.

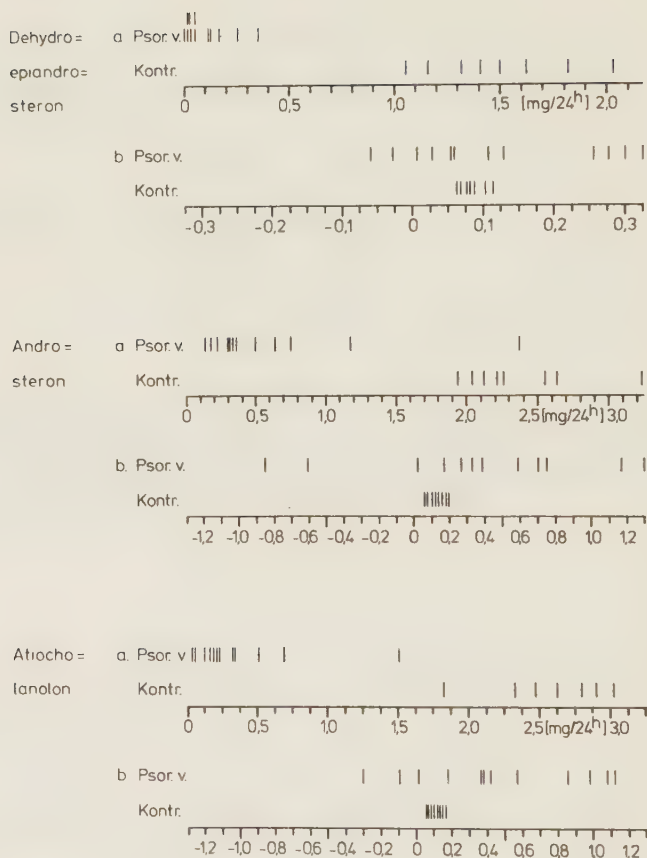


Abbildung 6. Graphische Darstellung (Strichdiagramm) der Ausscheidung von C_{19} -Steroiden im Harn (a) von Psoriatikern und Kontrollpersonen, sowie der Differenz vor und nach Gabe von DHEA-sulfat (b). Alle Angaben erfolgen in $mg/24^h$ -Harn.

Fraktionen im Stuhl	^3H [Ipm] ^{35}S [Ipm]	$^3\text{H}/^{35}\text{S}$	^3H [%]
Freie Steroide	696 000 18	> 1000	3,76
Steroid-monsulfate	228 000 10 700	21,4	1,23
Steroid-disulfate	69 800 3 400	20,5	0,38
Steroid-glucuronide	42 300 20	> 1000	0,23

Fraktionen im Harn	0 24 h ^3H [Ipm] ^{35}S [Ipm]	$^3\text{H}/^{35}\text{S}$	^3H [%]	24 48 h ^3H [Ipm] ^{35}S [Ipm]	$^3\text{H}/^{35}\text{S}$	^3H [%]
Freie Steroide	202 000 37	> 1000	0,76	80 800 19	> 1000	0,29
Steroid-monosulfate	2 883 000 87 400	33,0	10,32	1 582 000 34 800	45,5	5,68
Steroid-disulfate	11 040 000 366 000	30,2	39,64	4 156 000 100 000	41,6	14,92
Steroid-glucuronide	924 000 316	> 1000	3,32	273 000 102	> 1000	0,98

Tabelle 7. Steroide im Stuhl und im Harn nach oraler Gabe von
7 - ^3H -Dehydroepiandrosteron- ^{35}S -sulfat ($^3\text{H}/^{35}\text{S} = 16,7$).

Steroid	Spezifische ^3H -Aktivität [Ipm/ μg]			
	A	0 24-h-Harn B	C	24 48-h-Harn A
3 β -Hydroxy-5-androsten-17-on*	831	780	810	515
5-Androsten-3 β ,17 β -diol**	804	832	818	484
3 β ,16 α -Dihydroxy-5-androsten-17-on*	786	798	770	432
5-Androsten-3 β ,16 α ,17 β -triol**	774	758	788	458
Androsteron*	688	704	720	396
3 α -Hydroxy-5 β -androstan-17-on*	645	674	662	374
5 α - und 5 β -Androstan-3 α ,17 β -diol	722	734	750	423
5 α - und 5 β -Androstan-3,17-dion	338	372	390	254

Nach Dünnschichtchromatographie von 2,4-Dinitrophenylhydrazonen* bzw. Acetaten** in:

A: Chloroform/Dioxan 94:6 (v/v)* bzw. Cyclohexan/Äthylacetat 7:3 (v/v)** auf Kieselgel.

B: Cyclohexan/Butylacetat/Butanol 10:9:1 (v/v)* auf Aluminiumoxid bzw. Benzol/Diisopropyläther 9:1 (v/v)** auf Kieselgel

C: Chloroform/Äthanol 19:1 (v/v)* bzw. Hexan/Äthylacetat 1:1 (v/v)** auf Kieselgel.

Tabelle 8. Spezifische ^3H -Aktivität der aus Harn isolierten C_{19} -Steroide.

Steroid	Stuhl			Harn					
	Freie Steroide	0 48 h Sulfate	Glucuronide	Freie Steroide	0 24 h Sulfate	Glucuronide	Freie Steroide	24 48 h Sulfate	Glucuronide
3 β -Hydroxy-5-androsten-17-on	8 560	2 420	1 810	882	111 000	2 960	516	57 800	1 310
5-Androsten-3 β ,17 β -diol	77 200	22 500	13 200	26 400	1 688 000	84 300	9 760	524 000	25 600
3 β ,16 α -Dihydroxy-5-androsten-17-on	27 100	5 280	2 390	4 880	234 000	16 500	1 010	103 000	19 400
5-Androsten-3 β ,16 α ,17 β -triol	55 900	3 120	2 280	17 400	504 000	60 200	6 040	312 000	57 100
4-Androsten-3,17-dion	432	161		1 060	655	11	543	416	
Testosteron	58	37	61	684	464	732	230	214	344
Androsteron	15 200	1 080	1 620	1 020	60 900	9 260	912	28 200	5 910
3 α -Hydroxy-5 β -androstan-17-on	4 650	524	754	2 640	208 000	13 400	1 030	81 600	9 720
3 β -Hydroxy-5 β -androstan-17-on	1 120	122	446						
5 α - und 5 β -Androstan-3 α ,17 β -diol	43 400	12 430	7 360	37 400	912 000	96 700	20 200	503 000	41 800
5 α - und 5 β -Androstan-3,17-dion	2 960	432	19	2 060	18 100	356	856	23 300	128
Östron	372	311	182	204	880	56	164	574	62
Östradiol-17 β	282	112	190	158	1 010	112	94	434	124
Östriol	1 330	525	970	88	556	432	74	584	288

Tabelle 9. ^3H -Aktivitäten (lpm) der C_{19} - und C_{18} -Steroide im Stuhl und im Harn.

Dehydroepi- androsteron		Androsteron		Ätiocho- lanolon		Andro- stendion		Testosteron	
vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
a)									
17,8	45,9	11,0	14,9	1,4	2,9	0,86	0,98	0,28	0,34
8,3	8,8	8,3	10,4	1,6	3,6	1,24	1,30	0,36	0,41
18,7	26,5	5,4	7,0	4,3	4,2	0,44	0,54	0,14	0,21
22,4	10,6	8,8	6,2	3,7	3,2	0,72	0,68	0,24	0,17
36,2	35,7	15,3	17,6	7,2	11,2	0,96	1,07	0,30	0,26
15,7	20,4	14,0	25,9	4,4	4,6	0,51	0,53	0,34	0,31
54,3	42,5	10,2	5,4	4,1	3,6	0,12	0,12	0,52	0,50
10,6	14,9	11,6	19,1	6,6	8,2	0,29	0,34	0,35	0,46
18,0	10,8	5,4	6,2	1,8	4,6	0,23	0,32	0,47	0,40
25,9	46,9	26,4	38,2	3,7	4,4	0,09	0,14	0,12	0,31
12,8	27,6	13,4	17,9	2,7	3,4	0,14	0,18	0,37	0,48
8,8	6,4	10,2	6,3	6,2	10,6	0,20	0,22	0,16	0,21
b)									
46,7	82,6	25,3	61,8	2,9	5,2	---	---	---	---
56,4	87,0	28,6	55,6	1,7	4,0	---	---	---	---
39,4	72,1	22,4	59,4	3,0	4,7	---	---	---	---
62,6	84,8	28,0	53,2	2,8	4,2	---	---	---	---
104,6	132,9	39,6	71,8	3,5	5,1	---	---	---	---
112,4	150,6	40,2	64,7	4,1	6,8	---	---	---	---
88,5	126,0	38,4	62,1	3,2	4,0	---	---	---	---
124,8	141,4	29,6	56,3	2,8	4,6	---	---	---	---

Tabelle 10. Einzelwerte ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) der C_{19} -Steroide im Plasma bei Psoriatikern (a) und Kontrollpersonen (b) vor und nach 4-wöchiger Behandlung mit tgl. 20 mg DHEA-sulfat.

Dehydroepi- androsteron		Androsteron		Ätiocho- lanolon		Andro- stendion		Testosteron	
vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
a)									
0,018	0,149	0,173	0,761	0,203	0,574	0,101	0,074	0,014	0,016
0,022	0,078	0,227	0,927	0,060	0,423	0,042	0,054	0,018	0,022
0,158	0,098	0,614	0,663	0,515	0,703	0,158	0,304	0,008	0,048
0,122	0,181	0,185	0,584	0,173	0,193	0,193	0,195	0,013	0,012
0,053	0,025	0,364	0,693	0,377	0,287	0,114	0,028	0,010	0,011
0,268	0,376	2,884	2,030	1,515	1,206	0,831	0,678	0,011	0,008
0,060	0,360	0,757	0,927	0,697	1,794	0,046	0,144	0,004	0,015
0,027	0,284	0,300	0,690	0,170	0,590	0,051	0,262	0,000	0,000
0,127	0,135	0,499	1,882	0,127	1,110	0,044	0,102	0,006	0,011
0,022	0,299	0,331	1,503	0,377	1,500	0,067	0,104	0,010	0,012
0,373	1,309	0,133	0,882	0,225	1,083	0,023	0,447	0,000	0,002
0,022	0,049	0,308	0,581	0,040	0,610	0,193	0,190	0,000	0,000
b)									
1,260	1,980	2,120	2,870	2,800	3,720	---	---	---	---
1,500	2,260	2,040	3,820	2,620	4,050	---	---	---	---
1,060	1,740	2,200	3,560	2,460	3,370	---	---	---	---
1,630	1,860	1,940	2,720	1,830	2,740	---	---	---	---
1,820	2,620	2,640	3,920	2,900	4,110	---	---	---	---
1,410	2,440	2,260	4,060	2,470	3,540	---	---	---	---
2,040	2,680	3,460	4,500	3,140	4,460	---	---	---	---
1,320	2,110	2,550	3,820	2,340	3,440	---	---	---	---

Tabelle 11. Einzelwerte der C₁₉-Steroide im 24^h-Harn bei Psoriatikern (a) und Kontrollpersonen (b) vor und nach 4-wöchiger Behandlung mit tgl. 20 mg DHEA-sulfat. (mg/24 h)

6. DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen zunächst die Befunde von OERTEL und HOFFMANN (27,31,63), die eine statistisch nachweisbare Erniedrigung des DHEA-Spiegels im Plasma von Psoriatikern feststellten. Diese erniedrigte DHEA-Konzentration war auch durch eine 4-wöchige Medikation mit täglich 20 mg DHEA-sulfat nicht zu beeinflussen. Auch konnte gezeigt werden, daß andere 17-Keto-Steroide wie Andro, Etio, Adion und Testo im Plasma der Psoriatiker erniedrigt vorliegen und bei diesen im Gegensatz zu den Kontrollpersonen auch nach Gabe von DHEA-sulfat nicht anstiegen. Somit läßt sich ein beschleunigter Metabolismus von DHEA und sulfokonjugiertem DHEA zu seinen wichtigsten Metaboliten: Andro und Etio ausschließen. Auch die im 24-Stunden-Harn der männlichen und weiblichen Psoriatiker von vornherein erniedrigte Ausscheidung der C_{19} -Steroide DHEA, Androsteron und Ätiocholanolon erfährt unter der Behandlung nur eine geringe Zunahme. Diese Befunde entsprechen durchaus den Versuchsergebnissen, die man bei der Analyse des DHEA's im Plasma von Psoriatikern erhielt. Auch dort brachte die orale Medikation keine wesentliche Erhöhung der Plasmakonzentration, so daß eine beschleunigte Exkretion von DHEA oder seinen Metaboliten praktisch ausgeschlossen werden kann. Vergleicht man die bei Psoriatikern beobachtete Ausscheidung einzelner C_{19} -Steroide mit den im Harn von Normalpersonen gefundenen Werten, so kann man feststellen, daß bei Psoriasis vulgaris selbst nach Behandlung mit 20 mg DHEA-sulfat die untere Grenze der Norm nicht erreicht wird. Um dem Verbleib des zugeführten und auch des endogenen DHEA's auf die Spur zu kommen, wurde einem 21-jährigen Mann im Anschluß an eine 4-wöchige Medikation mit täglich 20 mg DHEA-sulfat eine einmalige Gabe von 20 mg doppeltmarkiertem DHEA-sulfat gegeben. Hierbei zeigte es sich, daß im 48-Stunden-Stuhl des Probanden lediglich 5,6 % der verabreichten ^3H -Aktivität auftraten. Demgegenüber enthielt der 48-Stunden-Harn 75,9 %, wovon 54,4 % während der ersten 24 Stunden und weitere 21,87 % im Verlaufe des zweiten Tages ausgeschieden wurden. Somit belief sich die Gesamtausscheidung in Stuhl und Harn auf 81,5 % der zugeführten ^3H -Aktivität. Der Anteil der fäkalen Exkretion in der Ausscheidung erreichte nicht einmal die bei Normalpersonen nach Gabe von DHEA-sulfat beobachteten Werte (23). Eine gestörte Resorption oral zugeführten DHEA-sulfats, wie man sie aufgrund der niedrigen Harnexkretion von DHEA, Androsteron und Ätiocholanolon hätte annehmen können, scheint demnach ausgeschlossen; zumal eine Ausscheidung von 54,04 %

verabreicht ^3H -Aktivität während des ersten Tages die bei Normalpersonen festgestellte Harnausscheidung (60,65) deutlich übertraf.

Der $^3\text{H}/^{35}\text{S}$ -Quotient der Steroid-monosulfate und -disulfate im Stuhl spricht für eine verhältnismäßig rasche Darmpassage markierter Steroidkonjugate, da nur knapp 20 % der doppelt-markierten Steroidkonjugate der Spaltung und Rekonjugation freigesetzter Steroide mit Schwefelsäure unterlagen. Dagegen besaßen im 24^{h} -Harn die abgetrennten Steroid-monosulfate und -disulfate nur noch etwa die Hälfte der ursprünglichen ^{35}S -Aktivität, so daß eine weitgehende Hydrolyse zirkulierender Sulfokonjugate und eine bemerkenswerte Rekonjugation freigesetzter Steroide eingetreten sein müssen. Immerhin kennzeichnet die hohe ^{35}S -Aktivität in den Fraktionen der Steroid-monosulfate und -disulfate in Stuhl und Harn zusammen mit der Zusammensetzung besagter Fraktionen einen direkten Metabolismus (3,60) des oral zugeführten DHEA-sulfats.

Bei der Verteilung der ^3H -Aktivität auf Steroid-monosulfate und -disulfate fällt die mengenmäßig überragende Exkretion von Steroid-disulfaten im Harn besonders auf. Bei Normalpersonen tritt nämlich die Ausscheidung von Steroid-disulfaten nach i.v. Gabe von markiertem DHEA-sulfat hinter der von Steroid-monosulfaten weit zurück (3,60). Bei der Psoriasis kommt es offensichtlich zu einer beschleunigten Reduktion sulfokonjugierten DHEA's zu sulfokonjugiertem ADIOL, sowie zu einer Veresterung der resultierenden 17β -Hydroxygruppe des ADIOL's mit Schwefelsäure. Diese zusätzliche Sulfat-Gruppe verstärkt zweifelsohne die hydrophilen Eigenschaften eines solchen Konjugats und begünstigt somit seine Ausscheidung im Harn.

Hinsichtlich der Zusammensetzung einzelner Steroidfraktionen in Stuhl und Harn sei vor allem auf die relativ großen Mengen an ^3H -markiertem ADIOL, 5α -ANDIOL und ATRIOL hingewiesen, die wie bereits erwähnt, wohl hauptsächlich als Disulfate ausgeschieden wurden. Aus dem höheren Anteil von 5α - und 5β -ANDIOL im Vergleich zu demjenigen von Androsteron und Ätiocholanolon läßt sich eher eine bevorzugte Bildung ersterer Verbindungen aus ADIOL ableiten. Der große Anteil dieser Steroide mit nachweisbarer ^{35}S -Aktivität erlaubt die Annahme, daß 5α - und 5β -ADIOL über sulfokonjugiertes ADIOL durch direkten Metabolismus aus dem verabreichten DHEA-sulfat entstanden. Ein direkter Metabolismus der Steroid-glucuronide ist gleichfalls in Betracht zu ziehen (3,37). Die Isolierung ^3H -markierter Andro-

gene und Oestrogene war zu erwarten, da DHEA-sulfat als Vorstufe bei der Biosynthese von Androgenen und Oestrogenen bekannt ist (3,51,60).

Insgesamt gesehen blieben die normalerweise vorherrschenden 17-Keto-C₁₉-Steroide in Stuhl und Harn des hier untersuchten Psoriatikers ohne größere Bedeutung. Da es jedoch nur bei Anwesenheit einer 17-Keto-Gruppe zur Hemmung der G-6-PDH durch C₁₉-Steroide kommt, ist der Anstieg der Enzymaktivität in den Erys der Psoriatiker auch als Folge der beschleunigten Reduktion der 17-Keto-Gruppe zur 17-Hydroxy-Gruppe zu verstehen.

Die verhältnismäßig begrenzte fäkale Elimination oral verabreichten DHEA-sulfats bei Psoriasis vulgaris spricht gegen die Annahme einer verringerten Resorption von DHEA-sulfat im Darm. Eine beschleunigte Ausscheidung des verabreichten DHEA-sulfats (und des endogenen sulfokonjugierten DHEA's) sollte zu größeren Konzentrationen der betreffenden Steroide im Harn führen und ist mit der offensichtlich verminderten Menge nicht vereinbar. Die Ausscheidung über die Haut, die bei Normalpersonen unter Umständen einen beachtlichen Anteil der Gesamtausscheidung ausmachen kann, würde theoretisch durch die Anwesenheit größerer Konzentrationen von DHEA und den daraus gebildeten 17-Ketosteroiden eine merkliche Hemmung der dermalen G-6-PDH-Aktivität hervorrufen. Außer freiem DHEA und DHEA-sulfatid sind noch andere C₁₉-Steroide mit einer 17-Keto-Gruppe als Inhibitoren der G-6-PDH bekannt (4,47).

In Wirklichkeit aber beobachtet man in der Haut des Psoriatikers eine Steigerung dieser Enzymaktivität (20,66). Es bleibt infolgedessen nur die Annahme, daß bei Psoriasis vulgaris ein veränderter Metabolismus des endogenen, wie des zugeführten, sulfokonjugierten DHEA's bzw. DHEA-sulfats vorliegt, zumal die Untersuchung mit doppeltmarkiertem DHEA-sulfat eine überraschend hohe Exkretion von 17β-Hydroxy-C₁₉-Steroiden ergab. Diese aber üben keine Hemmwirkung mehr auf die Aktivität der G-6-PDH aus, sei es in Erythrozyten (4,46) oder Gewebe (53). Inwieweit außerdem eine Beeinträchtigung der Penetration von Steroiden in die Zelle oder der Umwandlung von DHEA-sulfat in das lipophile DHEA-sulfatid (60) bei Psoriasis vorliegt, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In Plasma und Harn von 6 männlichen sowie 6 weiblichen Psoriatikern und den entsprechenden Kontrollpersonen wurden nach 4-wöchiger Gabe von täglich 20 mg DHEA-sulfat per os DHEA, Androsteron, Ätiocholanolon, Androstendion und Testosteron bestimmt. Es zeigte sich, daß sowohl DHEA als auch die anderen 17-Keto-Steroide im Plasma der Psoriatiker erniedrigt waren und sich durch die Medikation kaum veränderten. Die bereits vor der Behandlung bemerkenswert niedrige Ausscheidung dieser C_{19} -Steroide stieg zwar nach Gabe von DHEA-sulfat geringfügig an, doch wurden bei den 3 erstgenannten Steroiden in keinem Fall die Normalwerte entsprechend behandelter Normalpersonen erreicht.

Im Anschluß an die 4-wöchige Behandlung mit täglich 20 mg DHEA-sulfat zeigte sich bei einem Mann mit Psoriasis vulgaris nach oraler Gabe von 20 mg doppelt-markiertem DHEA-sulfat, daß im 48^h -Stuhl nur etwa 5 %, im 48^h -Harn aber ca. 76 % der verabreichten 3H -Aktivität enthalten waren. Im Harn überwogen nicht wie bei den Normalpersonen die C_{19} -Steroid-monosulfate, sondern deutlich die Disulfate. Was die Zusammensetzung der einzelnen Fraktionen aus Stuhl und Harn betrifft, so fand man vornehmlich ADIOL, ANDIOL und ATRIOL, deren wesentlicher Anteil aus doppeltmarkierten Steroid-sulfaten einen direkten Metabolismus des Substrats widerspiegelt. Die geringe Ausscheidung 3H -markierter 17-Ketosteroide im Vergleich zu 17 β -Hydroxy-Steroiden kennzeichnet eine verstärkte Reduktion der 17-Keto-Gruppe nach Gabe von DHEA-sulfat bzw. -sulfatid und damit einen Verlust der hemmenden Wirkung dieses Steroids auf die Aktivität der G-6-PDH.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. BAULIEU, E.E.: Three sulfate esters of 17-ketosteroids in the plasma of normal subjects and after administration of ACTH.
J.Clin.Endocr. 20, 900-903 (1960)
2. BAULIEU, E.E.: Studies of conjugated 17-ketosteroids in a case of adrenal tumor.
J.Clin.Endocr. 22, 501-510 (1962)
3. BAULIEU, E.E., C. CORPRECHOT, F.DRAY, R. EMILIOZZI, M.C. LEBEAU, P. MAUVAIS-JARVIS and P. ROBEL:
An adrenal secreted "androgen": dehydroisoandrosterone sulfate. Its metabolism and a tentative generalization on the metabolism of other steroid conjugates in man.
Recent Progr. Hormone Res. 20, 411-500 (1965)
4. BENES, P., R. FREUND, P. MENZEL, L. STARKA and G.W. OERTEL:
Inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase by steroids. I. Effects of 3 β -hydroxy-⁵-steroids of the C₁₉- and C₂₁-series upon human red blood cell glucose-6-phosphate dehydrogenase.
J.Steroid Biochem. 1, 287-290 (1970)
5. BETZ, C. and J.C. WARREN: Studies with glucose-6-phosphate dehydrogenase from human placenta.
Acta endocr. (K'hvn) 49, 47-49 (1965)
6. BOLTE, E., S. MANCUSO, C. ERIKSON, N. WIKQUIST and E. DICZFALUZY:
Studies on the aromatization of neutral steroids in pregnant woman. I. Aromatization of C₁₉-steroids by placenta perfused in situ.
Acta endocr. (K'hvn) 45, 535-559 (1964)
7. BRAUN-FALCO, O.: Zur Morphogenese der psoriatischen Hautreaktion. Eine morphologisch-histochemische Studie.
Arch. klin. exp. Derm. 216, 130-154 (1963)
8. BRAUN-FALCO, O., A. LANGNER und E. CHRISTOPHERS:
Über den Einbau von ³⁵S-markiertem Sulfat in die Haut bei Psoriasis (in vitro).
Arch. klin. exp. Derm. 224, 310-317 (1966)
9. BRAUN-FALCO, O. und G. WEBER: Zur Histo- und Biochemie des epidermalen Interzellularraumes unter normalen und pathologischen Verhältnissen.
Arch. klin. exp. Derm. 207, 459-471 (1958)

10. COHN, G.L., P.K. BONDY and C. CASTIGLIONE:
Studies on pyrogenic steroids. I. Separation, identification,
and measurement of unconjugated dehydroepiandrosterone,
etiocolanolone, and androsterone in plasma.
J. Clin. Invest. 40, 400-407 (1961)
11. COMAISH, J.:
Epidermal aldolase in psoriasis and normal skin.
Brit. J. Derm. 75, 337-343 (1963)
12. COON, W.M., V.R. WHEATLEY, F. HERRMANN and L. MANDOL:
Free fatty acids of the skin surface and barrier zone in
normal and abnormal keratinization.
J. Invest. Derm. 41, 259-264 (1963)
13. DOCUMENTA GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl., S.9-198,
Basel: Pharma 1969
14. DORFMANN, R.I. and F. UNGAR:
Metabolism of steroid hormones.
Academic Press, New York 1965
15. DOWLING, G.B. and P.F.D. NAYLOR:
The source of free amino acids in keratin scrapings.
Brit. J. Derm. 72, 57-61 (1960)
16. GERSTEIN, W.:
The phospholipids of normal and psoriatic skin.
J. Invest. Derm. 40, 105-109 (1963)
17. GRÜNEBERG, Th.:
Das Primäreignis bei der psoriatischen Reaktion der Haut.
Wiss. Zschr. Univ.-Halle, Math.-nat. Reihe 10,
679-684 (1961)
18. GRÜNEBERG, Th.:
Erythemato-squamöse Dermatosen. I. Psoriasis vulgaris.
In: Dermatologie und Venerologie hrsg. von GOTTRON,
H.A. und W. SCHÖNFELD. Bd. II, 1. S. 472 ff.
Stuttgart 1958
19. GRÜNEBERG, Th. und A. SZAKALI:
Über das Verhalten der Pentosen und polarographisch redu-
zierbarer Substanzen in der verhornten Epidermis bei normaler
Verhornung (Psoriasis vulgaris).
Arch. klin. exp. Derm. 208, 402-409 (1959)
20. HALPRIN, K.M. and A. OHKAWARA:
Carbohydrate metabolism in psoriasis: an enzymatic study.
J. Invest. Derm. 46, 51-69 (1966)
21. HAMMAR, H., N. THYRESSON and S.E. BROLIN:
Enzyme activities in the germinal layer of normal and
psoriatic human skin.
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 48, 175-180 (1968)

22. HASEGAWA, J.: The root of psoriasis, 85th Ann. Meet. Dermatological Association, Boca Raton, Florida 1965
23. HELLSTRÖM, K., J. SJÖVALL and R. VIHKO:
Plasma levels and excretion of solvolizable steroids.
Acta endocr. (K'hvn) 60, 501-511 (1969)
24. HERDENSTAM, C.G.: On the in vitro metabolism of labelled glucose in normal and psoriatic skin slices.
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 42, Suppl. 47 (1962)
25. HODGSON, C.: Nucleic acids and their decomposition products in normal and pathological horny layer.
J. Invest. Derm. 39, 69-78 (1962)
26. HOEDE, K.: Umwelt und Erbllichkeit bei der Entstehung der Schuppenflechte.
Würzb. Abh. Med. 27, 211-254 (1931)
27. HOFFMANN, G.: Untersuchungen zum Verhalten des Dehydroepiandrosteron im Plasma und der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrozyten bei Psoriasis vulgaris.
Inauguraldissertation Mainz 1971
28. HOLZMANN, H.: Biochemische Erythrozyten-Befunde bei der Psoriasis vulgaris.
Arch. klin. exp. Derm. 225, 231-258 (1966)
29. HOLZMANN, H.: Kohlenhydratstoffwechsel bei Psoriasis.
Referat auf der internationalen Klausurtagung in Titisee am 24. und 25. Oktober 1969.
Med. Welt 451-466 (1970)
30. HOLZMANN, H. und B. MORSCHES:
Kohlenhydratstoffwechsel bei der Psoriasis vulgaris.
Dtsch. Med. Wschr. 47, 2386-2392 (1970)
31. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. GEBHARDT, G. HOFFMANN, P. MENZEL und G.W. OERTEL:
Untersuchungen zum DHEA-Gehalt im Plasma von Psoriatikern.
Zschr. Haut- u. Geschl.-Kr. 45, 579-590 (1970)
32. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. KRAPP, G.W. OERTEL und P. MENZEL:
Kann die Schuppenflechte als DHEA-Mangelsyndrom aufgefaßt werden?
Zschr. Haut- u. Geschl.-Kr. 46, 785-794 (1971)
33. HOLZMANN, H., B. MORSCHES und J. KUNZ:
Zum Sauerstoffverbrauch der Erythrozyten von Psoriatikern.
Klin. Wschr. 48, 246-247

34. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, P. MENZEL und G.W. OERTEL:
Zur Geschlechtsabhängigkeit der G-6-PDH-Aktivität
in menschlichen Erythrozyten.
Klin. Wschr. 48, 953-954 (1970)
35. KALKOPF, K.W.: Neue Erkenntnisse zum Wesen der Psoriasis vulgaris.
In: Fortschr. prakt. Derm. und Venereol. S. 110-122.
Berlin, Heidelberg, New York 1965
36. KANSKY, A.: Über den Glucosegehalt in der Haut von Psoriasis vulgaris
Kranken und Normalpersonen.
Derm. Wschr. 152, 239-246 (1966)
37. KNAPSTEIN, P., W. RINDT, F. WENDLBERGER und G.W. OERTEL:
Plasmahalbwertszeit, Exkretion und direkter Metabolis-
mus von 7 α -³H-Androstendion-¹⁴C-glucuronid beim
Menschen.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 348, 93-99 (1967)
38. KNAPSTEIN, P., F. WENDLBERGER und G.W. OERTEL:
Enterohepatic circulation of 7 α -³H-DHEA-³⁵S-sulfate,
7 α -³H-DHEA-¹⁴C-glucuronoside and free 7 α -³H-DHEA
in the human.
Experientia (Basel) 23, 480 (1967)
39. KNAPSTEIN, P., F. WENDLBERGER und G.W. OERTEL:
C₁₉-steroid-glucuronides in menschlichem Plasma nach i.v.
Injektion von freiem 7 α -³H-DHEA.
Europ. J. Biochem. 2, 384-389 (1967)
40. KOLLER, S.: Statistische Auswertungsmethoden. In: Biochem. Taschen-
buch hrsg. von RAUEN, H.M. Bd. 2, II. Aufl.
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964
41. KUTA, A.: Beiträge zur Ätiopathogenese der Psoriasis vulgaris.
Derm. Wschr. 141, 541-556 (1960)
42. LOMHOLDT, G.: Psoriasis. Copenhagen: G.E.C. GAD (1963)
43. MAC DONALD, P.C., A. CHAPEDELAINE, O. GONZELES, E. GURPIDE,
R. VANDE WIELE and S. LIEBERMAN:
Studies on the secretion and interconversion of the andro-
gens. III. Results obtained after the injection of the several
radioactive C₁₉-steroids, singly or as mixtures.
J. Clin. Endocr. Metab. (Springfield) 25, 1557-1568 (1965)
44. MAC KERNS, K.W. and E. KALEITH:
Inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase by hormones.
Biochem. biophys. Res. Comm. 2, 344-348 (1960)

45. MALINA, L.: Enzymatische Untersuchungen des Glycid-Metabolismus bei der Schuppenflechte (tschechisch).
Cs. Derm. 36, 387-395 (1961)

46. MALINA, L., J. SONKA und I. GREGOROVA:
Die Ausscheidung von DHEA im Urin von Psoriasis-kranken.
Derm. Wschr. 46, 503-508 (1964)

47. MARKS, P.A. and J. BANKS: Inhibition of mammalian glucose-6-phosphate dehydroge-
nase by steroids.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash) 46, 442-452 (1960)

48. MARKS, P.A., A. SZEINBERG and J. BANKS:
Erythrozyte glucose-6-phosphate dehydrogenase of normal
and mutant human subjects.
J. Biol. Chem. 236, 10-17 (1961)

49. MENZEL, P., M. GOBBERT and G.W. OERTEL:
Effects of DHEA and its conjugates upon the activity of
glucose-6-phosphate dehydrogenase in human placenta.
Hormone Metab. Res. 2, 225-227 (1970)

50. MENZEL, P. and G.W. OERTEL: Inhibition of testicular glucose-6-phosphate dehydrogenase
by dehydroepiandrosterone and its conjugates.
Clin. chim. Acta (Amst.) 29, 195-196 (1970)

51. MORATO, T., A.E. LEMUS and C. GUAL:
Efficiency of dehydroepiandrosterone sulphate as an
estrogen precursor (1).
Steroids Suppl. 1, 59-74 (1965)

52. NEUMANN, E., I. BELSAN and B. BLAZKOVA:
Lactic dehydrogenase and succinic dehydrogenase in
psoriasis.
Brit. J. Derm. 79, 160-163 (1967)

53. OERTEL, G.W.: Inhibition of human glucose-6-phosphate dehydrogenase
activity by DHEA and DHEA-sulfatide.
Exc. Med. Found. Congr. Ser. 210, 163 (1970)

54. OERTEL, G.W.: Über Steroid-Konjugate im Plasma. XII. Plasmaspiegel
verschiedener Steroid-Konjugate in Nebennierenvenen-,
Lebervenen- und Femoralvenen-Blut.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 336, 236-247 (1964)

55. OERTEL, G.W.: Über Steroid-Konjugate im Plasma. XVII. Isolierung und
Charakterisierung lipophiler Steroid-Konjugate aus Neben-
nierenrindegewebe, Plasma und Liquor.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 343, 276-281 (1966)

56. OERTEL, G.W.: Dehydroepiandrosteron in biochemischer und klinischer Sicht.
Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 21, 543-545 (1971)
57. OERTEL, G.W. und K. GROOT: Über Steroid-Konjugate im Plasma. XIII. Isolierung, Eigenschaften und Zusammensetzung eines biosynthetischen, lipophilen DHEA-Konjugates.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 341, 1-9 (1965)
58. OERTEL, G.W. and K. GROOT: Estimation of pregnandiol and pregnantriol in urine.
Clin. chim. Acta (Amst.) 11, 512-518 (1965)
59. OERTEL, G.W., K. GROOT and D. WENZEL:
On lipophile steroid conjugates. II. In vivo biogenesis of estrogens from biosynthetic dehydroepiandrosterone sulphate.
Acta endocr. (K'hvn) 49, 533-540 (1965)
60. OERTEL, G.W., P. KNAPSTEIN und L. TREIBER:
Über Steroid-Konjugate im Plasma. XIX. Direkter und indirekter Metabolismus von i.v. verabreichtem ³H- und ³⁵S-markiertem Androstensulfats.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 345, 221-235 (1966)
61. OERTEL, G.W., P. MENZEL and D. BAUKE:
Effects of dehydroepiandrosterone and its conjugates upon the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase. III. Inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase in human ovarian tissue.
Steroidologia 1, 2-7 (1970)
62. OERTEL, G.W., P. MENZEL and D. BAUKE:
Effects of dehydroepiandrosterone and its conjugates upon the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase.
Clin. chim. Acta (Amst.) 27, 197-201 (1970)
63. OERTEL, G.W., P. MENZEL, G. HOFFMANN, H. HOLZMANN, B. MORSCHES und R. GEBHARDT: Steroide und Haut. V. Dehydroepiandrosteron im Plasma und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrozyten von Psoriatikern vor und nach Gabe von Dehydroepiandrosteron-sulfat.
Zschr. klin. Chem. u. klin. Biochem. 1, 28-30 (1971)
64. OERTEL, G.W. and I. REBELEIN:
Effects of dehydroepiandrosterone and its conjugates upon the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase in human erythrocytes.
Biochem. biophys. Acta (Amst.) 184, 459-460 (1969)
65. OERTEL, G.W. and L. TREIBER:
Metabolism and excretion of C₁₉- and C₁₈-steroids by human skin.
Europ. J. Biochem. 7, 234-238 (1969)

66. RASSNER, G.: Aktivitätsmuster von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in normaler menschlicher Epidermis und bei Psoriasis vulgaris.
Arch. klin. exp. Derm. 226, 111-120 (1966)
67. RASSNER, G. und O. BRAUN-FALCO: Glycolyse und Pentosephosphat-Cyclus in der Epidermis bei Psoriasis vulgaris.
Naturwissenschaften 52, 592 (1965)
68. RASSNER, G.: Die Acanthose.
Hautarzt 20, 197-204 (1969)
69. RIPPA, M. and C. VIGNALI: The level of enzymes of the oxidative shunt and glycolysis in human skin.
J. Invest. Derm. 45, 78-80 (1965)
70. ROE, D.A.: Untersuchungen der epidermalen Glykoproteine und Mucopolysaccharide bei Psoriasis.
Derm. Wschr. 139, 321-324 (1959)
71. ROMANUS, T.: Psoriasis from a prognostic and hereditary point of view.
Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 26, Suppl. (1945)
72. SANDRITTER, W.: Histopathologie. 3. Aufl., S. 192-196
Stuttgart, New York: 1968
73. SCHÖNFELD, W. und W. SCHNEIDER:
Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
9. Aufl., S. 41-47 Stuttgart 1965
74. SCHWARZ, E.: Freie Aminosäuren und Harnstoff in psoriatischen und normalen Verhornungsprodukten.
Arch. klin. exp. Derm. 225, 299-305 (1966)
75. SCHWARZ, E.: Wasserlösliches.
Arch. klin. exp. Derm. 227, 191-202 (1966)
76. SIITERI, P.K. and P.C. MAC DONALD:
Estrogen formation in human pregnancy.
J. Clin. Endocr. Metab. (Springfield) 26, 751-761 (1966)
77. STEIGLEDER, G.K.: Morphologische und histochemische Befunde in pathologischer Hornschicht, insbesondere bei Parakeratose.
Arch. klin. exp. Derm. 207, 209-229 (1958)
78. STEIGLEDER, G.K., S. RUST und H. KOCH:
Über die Verdaubarkeit der Desoxyribonucleinsäure der Kerne durch Desoxyribonuclease in psoriatisch veränderter Epidermis.
Arch. klin. exp. Derm. 221, 203-206 (1965)

79. STEINBERG, A.G., S.U. BECKER, T.B. FITZPATRICK and R.R. KIERLAND:
A genetic and statistical study of psoriasis.
Amer. J. Hum. Genet. 3, 267-279 (1951)
80. TREIBER, L., W. RINDT und G.W. OERTEL:
Zur Bestimmung von Ketosteroiden mit 2,4-Dinitrophenyl-
hydrazin. II. Anwendung der Methode bei Plasmaanalysen.
Zschr. klin. Chem. und klin. Biochem. 5, 102-106 (1967)
81. WEBER, G.:
Erythemato-squamöse Dermatosen. Psoriasis vulgaris. In:
Haut- und Geschlechtskrankheiten hrsg. von BODE, H.G.
und G.W. KORTING. Bd. I. 10. Aufl., S. 79-86
Stuttgart 1970
82. WEBER, G. und O. BRAUN-FALCO:
Über das Vorkommen eines sauren Glykoproteids in Psoriasis-
schuppen.
Derm. Wschr. 138, 789-793 (1958)
83. WHEATLEY, V.R. and E.M. FABER:
Studies of the chemical composition of psoriatic scales.
J. Invest. Derm. 36, 199-211 (1961)
84. WHEATLEY, V.R. and E.M. FARBER:
Chemistry of psoriatic scales. II. Further studies of the
nucleic acids and their catabolites.
J. Invest. Derm. 39, 79-89 (1962)

Herrn Professor Dr.med. Volker Friedberg, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Mainz, danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik und die Unterstützung mit Sachmitteln.

Herrn Professor Dr.rer.nat. Georg W. Oertel, Abteilungsvorsteher der Abteilung für experimentelle Endokrinologie Mainz, möchte ich hiermit recht herzlich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit, die wertvolle Unterstützung und seinen Rat in wissenschaftlichen Fragen danken.

Herrn Dr.med. Gerald Hoffmann, Assistenzarzt an der Universitäts-Frauenklinik Mainz, sei besonders für die Vermittlung von theoretischen Grundlagen und die Anregung bei der Zusammenstellung dieser Arbeit gedankt.

Herrn Professor Dr.med. Hans Holzmann, Oberarzt der Universitäts-Hautklinik Mainz, und Herrn Dipl.-Chem. Dr.rer.nat. Bernhard Morsches bin ich für die Auswahl der Patienten und die Hilfe im methodischen Teil dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr.med.vet. Jürgen Berger am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation Mainz, danke ich vielmals für die Beratung bei der Erstellung des statistischen Teils dieser Arbeit.

Auch danke ich hiermit allen Angestellten des Labors der Abteilung für experimentelle Endokrinologie Mainz, für die Hilfe bei der praktischen Durchführung der Versuche zu dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 22.6.1940 wurde ich, Michael Bregenzer, als Sohn des Facharztes für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten, Dr. med. Kurt Bregenzer und seiner Ehefrau Brigitte, geb. Hoffmann, in Berlin geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1946 bis 1951 und anschließend das naturwissenschaftliche Gymnasium in Kusel, wo ich am 1.3.1962 die Reifeprüfung ablegte.

Am 1.4.1962 begann ich mit der Ableistung meines Wehrdienstes und wurde am 30.9.1963 als Fähnrich d.R. entlassen.

Im Wintersemester 1963/64 begann ich in Mainz das Studium der Medizin. Durch die Folgen eines schweren Verkehrsunfalls ergaben sich aus gesundheitlichen Gründen in den ersten Semestern Verzögerungen des Studiums. Das Vorphysikum legte ich im Sommersemester 1965 ab.

Am 14.10.1966 heiratete ich meine Frau Helga, geb. Jung, und am 15.4.1967 wurde unsere Tochter Nicole geboren.

Im Sommersemester 1968 bestand ich das Physikum und begann mit dem klinischen Teil meines Studiums. Im Wintersemester 1971/72 legte ich das Staatsexamen ab und war als Medizinalassistent in dem Institut für Anaesthesiologie in Mainz beschäftigt.

Am 1.5.1972 trat ich in Simmern im St. Josefs-Krankenhaus in der Abteilung für Chirurgie den Dienst als Medizinalassistent an. Im September wechselte ich im gleichen Krankenhaus in die Abteilung für Innere Medizin, wo ich zur Zeit arbeite.

